

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003年8月21日 (21.08.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/068776 A1(51) 国際特許分類: C07D 487/04,
519/00, A61K 31/519, 31/5383, 31/5377, 31/542, A61P
3/10, 9/00, 9/10, 25/16, 25/24, 25/28, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/01565

(22) 国際出願日: 2003年2月14日 (14.02.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-37819 2002年2月15日 (15.02.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和
醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一
丁目6番1号 Tokyo (JP).

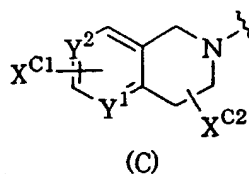
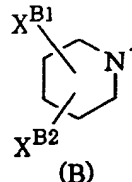
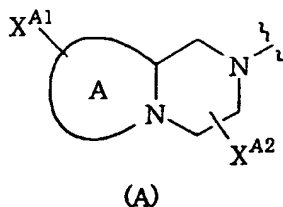
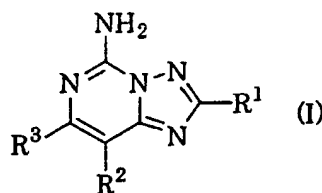
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 因間 寛哲
(IMMA, Hironori) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿
東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵工業株式
会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 渡邊 知一
(WATANABE, Tomokazu) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵工業株
式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 塩崎 静男
(SHIOZAKI, Shizuo) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東
郡長泉町下土狩1188 協和醗酵工業株式会社 医
薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 神田 知之 (KANDA, To-
moyuki) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下
土狩1188 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研
究所内 Shizuoka (JP). 桑名 良寿 (KUWANA, Yoshihisa)
[JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目
6番1号 協和醗酵工業株式会社 本社内 Tokyo (JP).
島田 純一 (SHIMADA, Junichi) [JP/JP]; 〒411-8731 静
岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵工業株
式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,

[続葉有])

(54) Title: [1,2,4]TRIAZOLO[1,5-c]PYRIMIDINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体

(57) Abstract: [1,2,4]Triazolo[1,5-c]pyrimidine derivatives represented by the following general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof which show an adenosine A_{2A} receptor antagonism and are useful in treating and/or preventing various diseases caused by the hyperfunction of the adenosine A_{2A} receptor: (I) wherein R¹ represents optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; R² represents hydrogen, halogeno, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; and R³ represents a group of any of the following formulae (A), (B) and (C).

[続葉有])

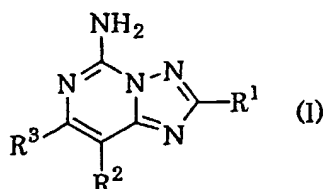


AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

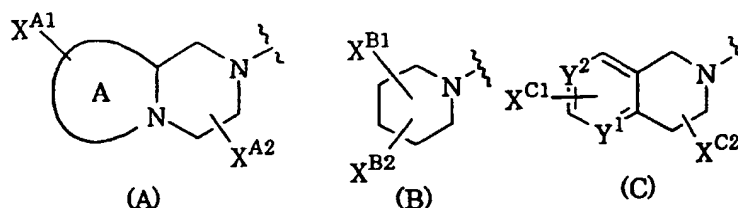
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(57) 要約:



(式中、R¹は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、R²は水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、R³は下記式 (A)、式 (B) または式 (C)



を表す)

アデノシンA_{2A}受容体拮抗作用を示し、アデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する各種疾患に対する治療および／または予防に有用な上記式 (I) で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を提供する。

明 細 書

[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体

技術分野

本発明はアデノシンA_{2A}受容体に対して拮抗作用を示し、アデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する疾患（例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、老人性痴呆症、うつ病、脳梗塞または心筋梗塞等の虚血性疾患、糖尿病等）に対する治療および／または予防に有用な[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩に関する。

背景技術

アデノシンは体内に広く分布し、例えば中枢神経系、心筋、腎臓、肺、平滑筋等に対して多岐にわたる生理作用を示すことが知られている。またアデノシン受容体の研究も進み、これまでにA₁、A_{2A}、A_{2B}、A₃、計4種のサブタイプの存在が判明している。

アデノシンはA_{2A}受容体を介して神経伝達物質の遊離抑制作用を示すことが知られている [ヨーロッパアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (European Journal of Pharmacology)、168巻、285頁 (1989年)]。従って、アデノシンA_{2A}受容体拮抗薬は、例えばパーキンソン病、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多系統萎縮症、脳虚血、注意欠陥多動性障害、睡眠障害、虚血性心疾患、間歇性跛行症、糖尿病、不安障害（パニック発作およびパニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、身体障害または物質による不安等）、気分障害（うつ病、気分変調性障害、双極性障害、気分循環性障害等）、糖尿病等の治療薬等のアデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する疾患の治療薬および／または予防薬として期待される。

一方、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体は、利尿作用を有する化合物として特開昭60-13792号公報に、抗喘息作用を有する化合物として特開昭60-56983号公報に、さらに気管支拡張作用を有する化合物として、特開昭59-167592号公報に開示されている。

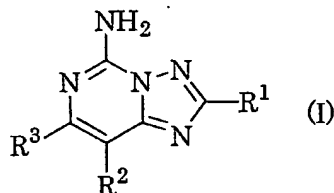
また、WO98/42711およびWO00/17201には、アデノシンA_{2A}受容体拮抗作用およびその機能亢進に由来する各種症状に対する改善作用を有し、7位にピペラジン環および／またはピペリジン環を有する[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体が開示されている。

発明の開示

本発明の目的は、アデノシンA_{2A}受容体に対して拮抗作用を有し、アデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する疾患（例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、老人性痴呆症、うつ病、脳梗塞または心筋梗塞等の虚血性疾患、糖尿病等）の治療および／または予防に有効な[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体を提供することにある。

本発明は、下記（１）～（３１）に関する。

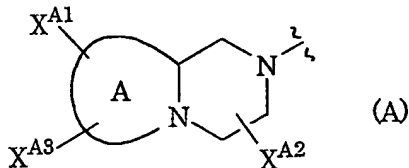
（１） 式（I）



{式中、R¹は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

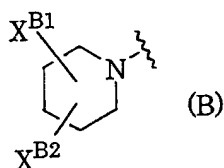
R²は水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R³は式（A）



[式中、環Aは環員数5～7の少なくとも窒素原子を一つ含む複素環を表し、X^{A1}、X^{A2}およびX^{A3}は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキ

シ、置換もしくは非置換のアロイルオキシ、ハロゲンまたは $NR^{4A}R^{5A}$ （式中、 R^{4A} および R^{5A} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換アロイルを表すか、 R^{4A} と R^{5A} が隣接する窒素原子と一緒にあって複素環基を形成する）を表す]、式（B）

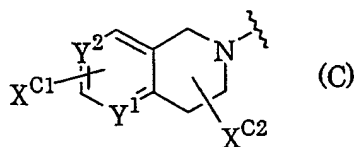


[式中、 $XB1$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アラルキルオキシ、アラルキル、 $NR^{4B}R^{5B}$ （式中、 R^{4B} および R^{5B} は、それぞれ前記 R^{4A} および R^{5A} と同義である）、ハロゲン、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、シアノまたは低級アルカノイルを表し、

$XB1$ が水素原子の場合、 $XB2$ は $NR^{4B2}R^{5B2}$ （式中、 R^{4B2} および R^{5B2} はそれぞれ前記 R^{4A} および R^{5A} と同義である）を表し、

$XB1$ が水素原子以外の場合、 $XB2$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アラルキルオキシ、アラルキル、 $NR^{4B3}R^{5B3}$ （式中、 R^{4B3} および R^{5B3} はそれぞれ前記 R^{4A} および R^{5A} と同義である）、ハロゲン、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換の複素環基、シアノまたは低級アルカノイルを表すか、

同一の炭素原子上にある $XB1$ と $XB2$ が隣接する炭素原子と一緒にあってカルボニル、飽和炭素環または脂環式複素環を形成するか、または隣接する炭素原子上にある $XB1$ と $XB2$ がそれぞれが隣接する炭素原子と一緒にあって飽和炭素環または脂環式複素環を形成する] または式（C）



[式中、 $XC1$ および $XC2$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換

の低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アラルキルオキシ、アラルキル、 $\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{5\text{C}}$ (式中、 $\text{R}^{4\text{C}}$ および $\text{R}^{5\text{C}}$ はそれぞれ前記 $\text{R}^{4\text{A}}$ および $\text{R}^{5\text{A}}$ と同義である)、ハロゲン、シアノまたはスルホンアミドを表し、 Y^1 および Y^2 は同一または異なって、CHまたは窒素原子を表す]を表す)で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(2) R^2 が水素原子である上記(1)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(3) R^1 が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記(1)または(2)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(4) R^1 が2-フリルである上記(1)または(2)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(5) R^3 が式(A)で表される基である上記(1)～(4)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(6) 環Aがピロリジン環、ピペリジン環、モルホリン環、チオモルホリン環、チアゾリジン環またはペルヒドロ-1,4-オキサゼピン環である上記(5)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(7) 環Aがピロリジン環、ピペリジン環またはモルホリン環である上記(5)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(8) 環Aがピラゾール環、ピロール環、イミダゾール環またはトリアゾール環である上記(5)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(9) XA^1 、 XA^2 および XA^3 が水素原子である上記(5)～(8)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(10) XA^1 および XA^2 が水素原子であり、 XA^3 がヒドロキシ、低級アルコキシまたはヒドロキシメチルである上記(5)～(8)のいずれかに記載の[1,2,4]

トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(11) R^3 が式(B)で表される基である上記(1)～(4)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(12) X^{B1} および X^{B2} の一方が置換もしくは非置換のアリールまたはアラルキルであり、他方がヒドロキシ、シアノまたは低級アルコキシである上記(11)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(13) X^{B1} が水素原子である上記(11)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(14) X^{B1} と X^{B2} が隣接する炭素原子上にあり、かつ X^{B1} と X^{B2} がそれぞれが隣接する炭素原子と一緒にあって飽和炭素環を形成する上記(11)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(15) 飽和炭素環がシクロヘキサン環である上記(14)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(16) R^3 が式(C)で表される基である上記(1)～(4)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(17) Y^1 および Y^2 がCHである上記(16)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(18) X^{C1} が水素原子、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノまたはスルホンアミドであり、 X^{C2} が水素原子である上記(17)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(19) Y^1 および Y^2 が窒素原子である上記(16)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(20) X^{C1} および X^{C2} が水素原子である上記(19)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(21) 上記(1)～(20)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を含む医薬。

(22) 上記(1)～(20)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を含むアデノシンA_{2A}受容体拮抗剤。

(23) 上記(1)～(20)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を含むパーキンソン病の治療および／または予防剤。

(24) 上記(1)～(20)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を含むうつ病の治療および／または予防剤。

(25) 上記(1)～(20)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を含むアデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する疾患の治療および／または予防剤。

(26) 上記(1)～(20)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することを特徴とするアデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する疾患の治療および／または予防方法。

(27) 上記(1)～(20)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することを特徴とするパーキンソン病の治療および／または予防方法。

(28) 上記(1)～(20)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することを特徴とするうつ病の治療および／または予防方法。

(29) アデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する疾患の治療および／または予防剤の製造のための上記(1)～(20)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

(30) パーキンソン病の治療および／または予防剤の製造のための上記(1)～(20)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

(31) うつ病の治療および／または予防剤の製造のための上記(1)～(2

0) のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

式 (I) の各基の定義において、

(i) 低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイルおよび低級アルカノイルオキシの低級アルキル部分としては、例えば直鎖状または分岐状の炭素数1～8のアルキル、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等があげられる。

(ii) アリール、アロイルオキシおよびアロイルのアリール部分としては、例えば炭素数6～14のアリール、より具体的にはフェニル、ナフチル、インデニル、アントリル等があげられる。

(iii) アラルキルおよびアラルキルオキシのアラルキル部分としては、例えば炭素数7～15のアラルキル、より具体的にはベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、ジフェニルメチレン、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、ベンズヒドリル等があげられる。

(iv) シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキル、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。

(v) 隣接する炭素原子と一緒に形成される飽和炭素環および隣接するそれぞれの炭素原子と一緒に形成される飽和炭素環としては、例えば炭素数5～8のシクロアルカン、より具体的にはシクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等があげられる。

(vi) 芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む3～8員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等があげられ、より具体的には、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、プリニル、キノ

リル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、フリル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル等があげられる。

脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む3～8員の単環性脂環式複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基等があげられ、より具体的には、ピロリジニル、2,5-ジオキソピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ペルヒドロ-1,4-オキサゼピニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、オクタヒドロキノリル、ジヒドロインドリル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ジヒドロベンゾフラニル等があげられる。

複素環基としては、上記した芳香族複素環基、脂環式複素環基等があげられる。

(vii) 環員数5～7の少なくとも窒素原子を一つ含む複素環としては、上記複素環基のうち、少なくとも1個の窒素原子を含む5～7員のものに水素原子が一つ付加された環であればいかなるものも包含される。

(viii) 隣接する炭素原子と一緒に形成される脂環式複素環および隣接するそれぞれの炭素原子と一緒に形成される脂環式複素環としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む3～8員の単環性脂環式複素環、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環等があげられ、より具体的には、ピロリジン、2,5-ジオキソピロリジン、チアゾリジン、オキサゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペラジン、ホモピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ペルヒドロ-1,4-オキサゼピン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロ

キノリン、テトラヒドロイソキノリン、オクタヒドロキノリン、ジヒドロインドリン、イミダゾリジン、ピロリジン、ジヒドロベンゾフラン等があげられる。

(ix) 隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性複素環基（該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性複素環基（該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでもよい）等があげられ、より具体的には、ピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジノ、ホモピペリジノ、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、ホモピペラジニル、ピラゾリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、オクタヒドロキノリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、プリニル、ジヒドロインドリル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル等があげられる。

(x) ハロゲン、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素の各原子を表す。

(xi) 置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイルオキシおよび置換シクロアルキルの置換基としては、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的にはシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-NR^6R^7$ （式中、 R^6 および R^7 は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、または置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または R^6 と R^7 が隣接する窒素原子と一緒に形成される置換もしくは非置換の複素環基を形成する。ここで、低級アルキル、アリール、アラルキル、複素環基および隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基は、それぞれ前記と同義であり、置換低級アルキルの置換基は、後記置換低級アルカノイルの置換基 (a) と同義であり、置換アリールおよび置換アラルキルの

置換基は、後記置換アリールの置換基 (xii) と同義であり、置換複素環基の置換基は、後記置換複素環基の置換基 (xiii) と同義であり、隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基の置換基は、後記置換複素環基の置換基 (xiii) と同義である)、低級アルキルスルホニル等があげられる。ここで、シクロアルキル、アリール、低級アルカノイル、複素環基、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシおよびハロゲン、それぞれ前記と同義であり、アリールオキシのアリール部分は、前記アリールと同義であり、低級アルコキシカルボニルおよび低級アルキルスルホニルの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。置換アリールおよび置換アリールオキシの置換基は、後記置換アリールの置換基 (xii) と同義であり、置換複素環基の置換基は、後記置換複素環基の置換基 (xiii) と同義であり、置換低級アルカノイルおよび置換低級アルコキシの置換基 (a) としては、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはシクロアルキル、アリール、低級アルカノイル、複素環基、低級アルコキシ、アリールオキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ等があげられる。ここで、モノまたはジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分は、ジ低級アルキルアミノの場合は同一でも異なってもよく、前記低級アルキルと同義であり、アリールオキシのアリール部分は前記アリールと同義であり、シクロアルキル、アリール、低級アルカノイル、複素環基、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニルおよびハロゲンはそれぞれ前記と同義である。

(xii) 置換アリール、置換アラキル、置換アラキルオキシ、置換アロイルおよび置換アロイルオキシの置換基としては、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的には低級アルキル、シクロアルキル、アリール、低級アルカノイル、複素環基、低級アルコキシ、アリールオキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ等があげられる。ここで、低級アルキル、シクロアルキル、アリール、低級アルカノイル、複素環基、低級アルコキシ、アリールオキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシ

カルボニル、ハロゲンおよびモノまたはジ低級アルキルアミノはそれぞれ前記と同義である。

(xiii) 置換複素環基および置換芳香族複素環基の置換基としては、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的には低級アルキル、シクロアルキル、アリール、低級アルカノイル、複素環基、低級アルコキシ、アリールオキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ等があげられる。ここで、低級アルキル、シクロアルキル、アリール、低級アルカノイル、複素環基、低級アルコキシ、アリールオキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲンおよびモノまたはジ低級アルキルアミノはそれぞれ前記と同義である。

化合物 (I) の薬理上許容される塩としては、毒性のない、水溶性のものが好ましく、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、酒石酸塩等の有機酸塩等の酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等の金属塩、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等のアンモニウム塩、モルホリン付加塩、ピペリジン付加塩等の有機アミン付加塩等があげられる。

次に式 (I) で表される化合物の製造法について説明する。以後、式 (I) で表される化合物を化合物 (I) と称する。他の式番号で表される化合物についても同様である。化合物 (I) の中で R^3 が式 (A) であるものを必要に応じ化合物 (IA) と称する。他の化合物 (IB)、化合物 (IC) についても同義である。

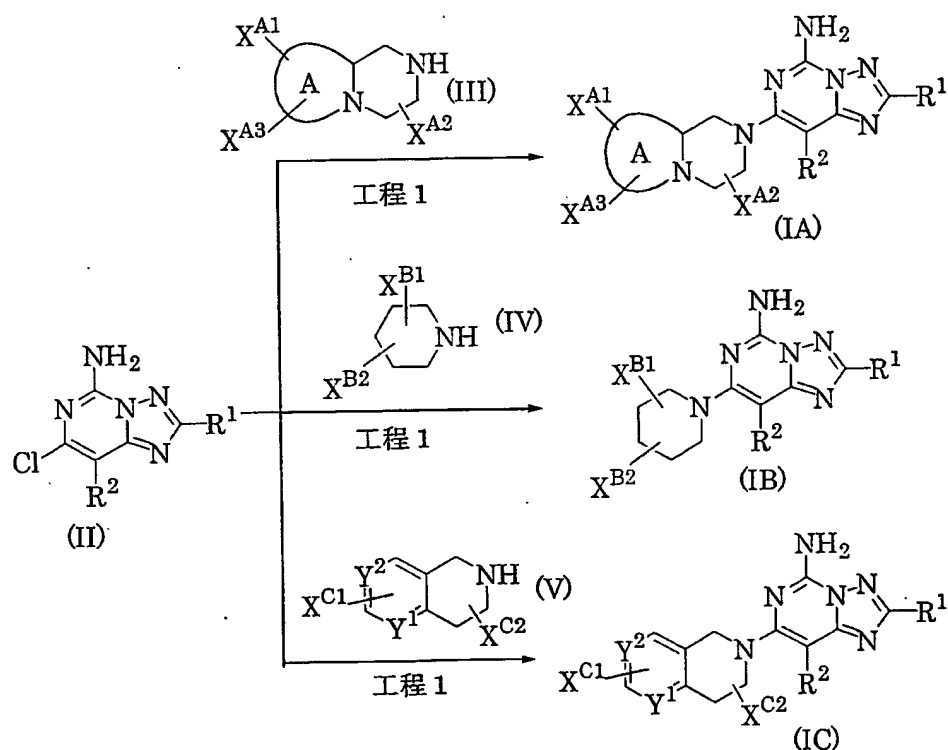
なお、以下に示した製造法において、定義した基が反応条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護等〔例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T.W.Green) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレ

イテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981年)] の手段に付すことにより、製造を容易に実施することができる。

化合物 (I) は、以下に示す反応工程により製造することができる。

製造法 1

化合物 (IA)、(IB) および (IC) は次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、R¹、R²、X^{A1}、X^{A2}、X^{A3}、環A、X^{B1}、X^{B2}、X^{C1}、X^{C2}、Y¹およびY²はそれぞれ前記と同義である)

工程 1

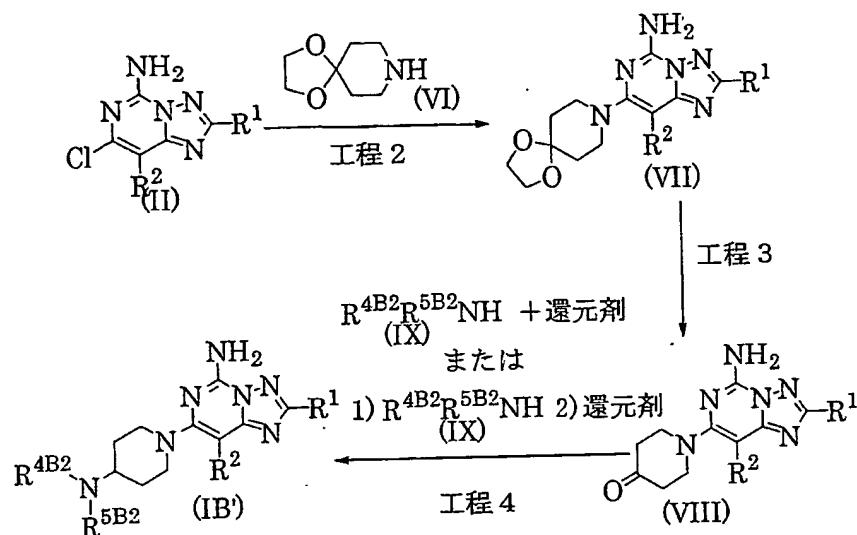
原料化合物 (II) は公知の方法 (WO00/17201) またはそれに準じた方法により合成することができる。化合物 (III) は公知の方法 [ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Het. Chem.)、27巻、2181頁 (1990年)] またはそれに準じた方法により合成することができる。また、化合物 (IV) は市販品として得られるか、市販品を原料とした有機合成化学上一般的な官能基変換により合成することができる。また、化合物 (V) は市販品として得ら

れるか、ピクテット-スピングラー (Pictet - Spengler) 法として知られるテトラヒドロイソキノリン合成法 [例えば、シンセシス (Synthesis)、329頁 (1978年) 参照] もしくはそれに準じた方法により合成することができる。

化合物 (II) と1当量～大過剰量、好ましくは1.5当量の化合物 (III)、(IV) または (V) を0～10当量、好ましくは3.0当量の適当な塩基の存在下、無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、通常室温～200℃の間の温度、好ましくは100～150℃の間の温度で10分間～48時間反応させることにより化合物 (IA)、(IB) または (IC) を得ることができる。反応に不活性な溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン (以後THFと略す)、ジオキサン、ジエチレングリコール、ジメチルホルムアミド (以後DMFと略す)、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン (以後NMPと略す)、ジメチルスルホキシド (以後DMSOと略す)、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン、ジクロロメタン、クロロホルム等、好ましくはNMP、DMSO等があげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (以後DBUと略す)、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等、好ましくは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等があげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

製造法 2

化合物 (IB) のうち、 X^{B1} が水素原子かつ X^{B2} が $NR^{4B2}R^{5B2}$ (式中、 R^{4B2} および R^{5B2} はそれぞれ前記と同義である) である化合物 (IB') は以下の方法によっても合成することができる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 X^{4B2} および X^{5B2} はそれぞれ前記と同義である)

工程 2

工程 1 に示した方法と同様の方法で、化合物 (II) に化合物 (VI) (アルドリッチ社製) を反応させることにより化合物 (VII) を得ることができる。

工程 3

化合物 (VII) を反応に不活性な溶媒中、触媒量～大過剰量の適当な酸の存在下、通常 $0 \sim 200^\circ\text{C}$ の間の温度、好ましくは $50 \sim 100^\circ\text{C}$ の間の温度で 10 分間～24 時間反応させることで化合物 (VIII) を得ることができる。反応に不活性な溶媒としては、例えば THF、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、2-ブタノン等、好ましくは THF、アセトン、2-ブタノン等があげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な酸としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、塩酸等、好ましくはトリフルオロ酢酸、塩酸等があげられる。

工程 4

化合物 (VIII) を無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、1 当量～大過剰量、好ましくは 1～10 当量の化合物 (IX) と、1 当量～大過剰量、好ましくは 1～3 当量の適当な還元剤の存在下、通常 $-78 \sim 100^\circ\text{C}$ の間の温度、好ましくは $0 \sim 50^\circ\text{C}$ の間の温度で 10 分間～24 時間反応させることにより化合物 (IB') を得ること

ができる。または化合物 (VIII) を無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、1当量～大過剰量、好ましくは1～10当量の化合物 (IX) と通常-78～100℃の間の温度、好ましくは0～50℃の間の温度で10分間～24時間反応させた後に、1当量～大過剰量、好ましくは1～3当量の適当な還元剤の存在下、通常-78～100℃の間の温度、好ましくは0～50℃の間の温度で10分間～24時間処理することにより化合物 (IB') を得ることができる。反応に不活性な溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、エーテル、THF、ジオキサン、DMF、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ヘキサン、メタノール、エタノール、水等、好ましくはジクロロエタン、ジクロロメタン、エタノール等があげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等があげられ、好ましくはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等があげられる。場合によっては、触媒量～大過剰量、好ましくは0.5～5当量の適当な酸を添加することもできる。適当な酸としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、塩酸等があげられ、好ましくは酢酸等があげられる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等の各種クロマトグラフィー等に付して精製単離することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

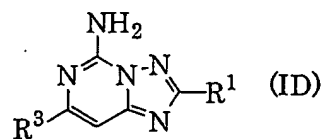
化合物 (I) の中には、位置異性体、幾何異性体、光学異性体、または互変異性体等が存在しうるものもあるが、本発明は、これらを含め、すべての可能な異性体およびそれらのあらゆる比率の混合物を包含する。

化合物 (I) の塩を取得したいとき、化合物 (I) が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、化合物 (I) を適当な溶媒に溶解または懸濁させて、適当な酸または塩基を加えることにより塩を形成させ単離すればよい。

また、化合物 (I) およびその薬理上許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

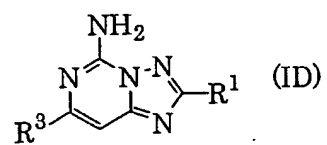
上記製造法によって得られる化合物 (I) の具体例を第 1 表に示す。

第1表 (1)



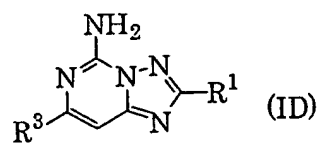
化合物番号	R ³	R ¹
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

第1表(2)



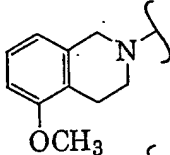
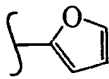
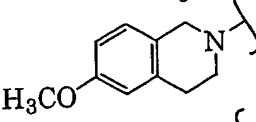
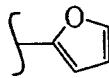
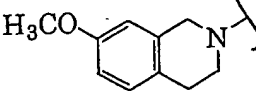
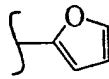
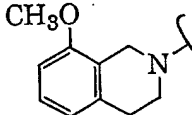
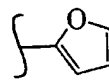
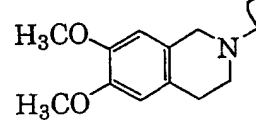
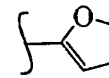
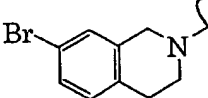
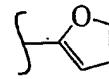
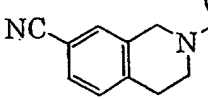
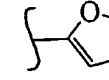
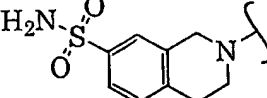
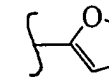
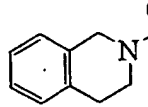
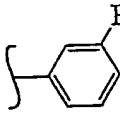
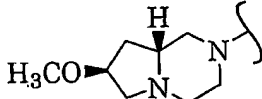
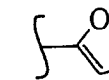
化合物番号	R ³	R ¹
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

第1表 (3)

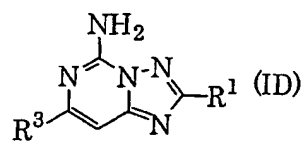


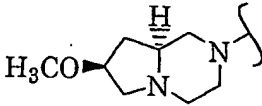
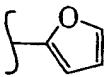
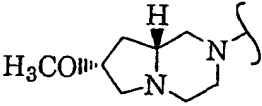
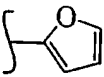
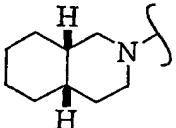
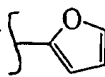
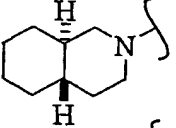
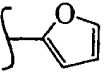
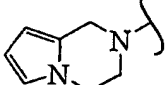
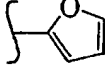
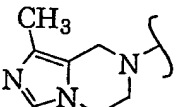
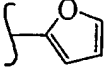
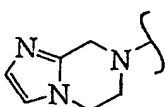
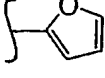
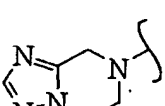
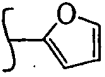
化合物番号	R ³	R ¹
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		

第1表(4)

化合物番号	R^3	R^1
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		

第1表 (5)



化合物番号	R ³	R ¹
41		
42		
43	化合物5の(-)-鏡像体	
44	化合物5の(+)-鏡像体	
45		
46		
47		
48		
49		
50		

第1表 (6)

$ \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{N} \quad \text{N} \quad \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}^3 \quad \text{C}_6\text{H}_3 \quad \text{R}^1 \quad (\text{ID}) \end{array} $		
化合物番号	R ³	R ¹
51		
52		
53		
54		
55		
56		

次に化合物 (I) の薬理作用について試験例で説明する。

試験例 1 アデノシン受容体結合作用 (アデノシンA_{2A}受容体結合試験)

Bruns らの方法 [モレキュラー・ファーマコロジー (Molecular Pharmacology)、29巻、331頁 (1986年)] に若干の改良を加えて行った。

ラット線条体を、氷冷した50 mmol/Lトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン・塩酸塩 (以後Tris HClと略す) 緩衝液 (pH 7.7) 中で、ポリトロンホモジナイザー (Kinematica社製) を用いて懸濁した。懸濁液を遠心分離 (50,000xg, 10分間) し、得られた沈殿物に再び同量の 50 mmol/L Tris HCl 緩衝液を加えて再懸濁し、同様の遠心分離を行った。得られた最終沈殿物に、5 mg (湿重量) /mLの組織濃度になるように 50 mmol/L Tris HCl 緩衝液 [10 mmol/L塩化

マグネシウム、アデノシンデアミナーゼ0.02ユニット/mg組織 (Sigma社製) を含む] を加えて懸濁した。

上記の精製した細胞懸濁液1 mLに、トリチウムで標識したCGS 21680 (^3H -2-[p-(2-カルボキシエチル)フェネチルアミノ]-5'-(N-エチルカルボキサミド)アデノシン: 40キュリー/mmol; ニュー・イングランド・ニュークリア (New England Nuclear) 社製[ザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティックス (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics)、251巻、888頁(1989年)]} 50 μL (最終濃度4.0 nmol/L) および試験化合物50 μL を加えた。混合液を25°Cで120分間静置後、ガラス繊維濾紙 (GF/C; Whatman 社製) 上で急速吸引濾過し、直ちに氷冷した5 μL の50 mmol/L Tris HCl緩衝液で3回洗浄した。ガラス繊維濾紙をバイアルびんに移し、シンチレーター (EX-H; 和光純薬工業社製) を加え、放射エネルギーを液体シンチレーションカウンター (Packard社製) で測定した。

試験化合物のA_{2A}受容体結合 (^3H -CGS 21680結合) に対する阻害率の算出は次式により行った。

$$\text{阻害率(\%)} = \left(1 - \frac{\text{薬物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}}{\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}} \right) \times 100$$

全結合量とは、試験化合物非存在下での ^3H -CGS 21680結合放射エネルギーであり、非特異的結合量とは、100 mmol/Lシクロペンチルアデノシン (CPA; Sigma 社製) 存在下での ^3H -CGS 21680結合放射エネルギーであり、薬物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での ^3H -CGS 21680結合放射エネルギーである。

結果を第2表に示す。

第2表

ラットA _{2A} 受容体結合阻害率(%)	
化合物番号	10 ⁻⁷ mol/L
1	54
2	49
3	53
4	61
5	68
6	69
10	63
11	57
12	67
13	82
30	88
31	90
33	82
34	93
35	52
36	83
37	83
38	77
40	61
41	87
42	67
43	99
44	94
45	79
46	90
47	85
49	84
50	76
52	56
53	78

第2表より、化合物 (I) は強力なアデノシンA_{2A}受容体拮抗作用を示すことが明らかとなった。

試験例 2 CGS 21680誘発カタレプシー（強硬症）に対する作用

パーキンソン病は黒質－線条体ドパミン神経の変性・細胞死に基づく運動機能障害である。CGS 21680（アデノシンA_{2A}受容体作働薬）を脳室内に投与すると、アデノシンA_{2A}受容体を介して直接線条体の中型棘状神経（medium sized spiny neuron）におけるギャバ（GABA）作働性抑制性シナプス伝達が抑制される [ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス（Journal of Neuroscience）、16巻、605頁（1996年）]。このことから、アデノシンA_{2A}受容体作働薬は線条体から淡蒼球外節へのGABA作働性神経の出力に促進的に機能し、その結果、CGS 21680投与でカタレプシーが惹起されるものと考えられている。

5週齢の雄性ddYマウス（体重22～25 g、日本SLC）を1群10匹用いて実験を行った。CGS 21680（RBI社製）を生理食塩水（大塚製薬社製）に溶解し、10 μ g/20 μ Lをマウス脳室内に注入した。試験化合物は0.5%メチルセルロース（以後、MCと略す）含有蒸留水（大塚製薬社製）で懸濁して用いた。CGS 21680を脳室内に注入する30分前に、試験化合物を含む懸濁液または試験化合物を含まない溶液（0.5% MC含有蒸留水：対照）をそれぞれ経口投与した（マウス体重10 gあたり0.1 mL）。試験化合物投与1時間後に1匹ずつ高さ4.5 cm、幅1.0 cmの垂直に立てたアクリル製の台にマウスの両前肢のみ、両後肢のみを順次懸け、カタレプシー症状を測定した。試験化合物は全て10 mg/kg 経口投与した。第3表にカタレプシースコアの判定基準を示す。

第3表

スコア	カタレプシーの持続時間
0	前肢を懸けた場合、後肢を懸けた場合共に、台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒未満
1	(1) 前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒以上、10秒未満保ち、後肢は持続時間が5秒未満、または (2) 前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒未満保ち、後肢は持続時間が5秒以上、10秒未満
2	前肢を台に懸けたままその姿勢を10秒以上保ち、後肢は持続時間が5秒未満
3	(1) 前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒以上、10秒未満、または (2) 前肢を台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒未満かつ後肢の持続時間が10秒以上
4	(1) 前肢を台に懸けたままその姿勢を10秒以上保ち、後肢は持続時間が5秒以上、10秒未満、または (2) 前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒以上、10秒未満保ち、後肢は持続時間が10秒以上
5	前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が10秒以上

効果の判定は1群10匹のカタレプシースコアを合計して行った(満点50点)。
合計スコアが30点以下になった場合を作用ありと判定した。カタレプシー緩解
反応動物数は10例中のカタレプシースコアが3点以下となった例数を示した。
カタレプシー緩解率は対照群の合計スコアに対する試験化合物投与群の合計
スコアの減少度を百分率として示した。

結果を第4表に示す。

第4表 (1)

化合物 番号	使用 動物数	スコア 合計	緩解反応 動物数	緩解率 (%)
0.5% MC (対照)	10	50	0	0
1	10	17	10	66
2	10	0	10	100
3	10	20	8	60
4	10	0	10	100
5	10	1	10	98
6	10	2	10	96
7	10	14	8	72
8	10	7	10	86
9	10	6	10	88
10	10	14	9	72
11	10	19	7	62
12	10	16	7	68
13	10	0	10	100

第4表 (2)

化合物 番号	使用 動物数	スコア 合計	緩解反応 動物数	緩解率 (%)
19	10	19	9	62
20	10	15	9	70
25	10	16	9	68
26	10	25	9	50
27	10	14	10	72
29	10	13	9	74
30	10	11	10	78
31	10	4	10	92
32	10	15	7	70
33	10	7	10	86
34	10	4	10	92
35	10	13	9	74
36	10	17	7	66
37	10	3	10	94
39	10	10	10	80

試験例3 レセルピン誘発カタレプシーに対する作用

レセルピンのような抗精神病薬の投与で誘発されるカタレプシーは、有用なパーキンソニズムの症候モデルとされている [ジャーナル・オブ・ニューラル・トランスミッション (Journal of Neural Transmission)、8巻、39-71頁 (1994年)]。

5週齢の雄性ddYマウス (体重22~25 g、日本SLC) を1群10匹用いて実験を行った。予備飼育期間中は、室温 $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ の動物室内で飼育し、餌および水は自由に摂取させた。レセルピン(5 mg/kg、アポロン注：第一製薬製を蒸留水で希釈)を皮下投与して18時間後よりカタレプシー惹起作用を観察し、カタレプシースコアが5 (試験例2 第3表判定基準) を示すマウスを選別して実験に供した。試験化合物は0.5% MCを含有した注射用蒸留水 (大塚製薬社製) で懸濁液として用い、試験化合物を含む懸濁液または試験化合物を

含まない溶液〔0.5% MCを含有した注射用蒸留水（大塚製薬社製）；対照〕をそれぞれ経口投与（マウス体重10 gあたり0.1 mL）し、試験化合物投与1時間後に1匹ずつ高さ4.5 cm、幅1.0 cmの台にマウス両前肢のみ、両後肢のみを順次懸け、カタレプシーを測定した。

効果の判定は1群10匹のカタレプシースコアを合計して行った（満点50点）。合計スコアが30点以下になった場合を作用ありと判定した。カタレプシー緩解反応動物数は10例中のカタレプシースコアが3点以下となった例数を示した。カタレプシー緩解率は対照群の合計スコアに対する試験化合物投与群の合計スコアの減少度を百分率として示した。

結果を第5表に示す。

第5表

化合物 番号	使用 動物数	スコア 合計	緩解反応 動物数	緩解率 (%)
0.5% MC (対照)	10	50	0	0
1	10	32	5	36
2	10	26	8	48
4	10	4	10	92
5	10	11	10	78
6	10	11	9	78
7	10	19	8	62
8	10	18	9	64
9	10	16	8	68
10	10	18	8	64
13	10	24	9	52
20	10	36	5	28
27	10	24	6	52
29	10	10	9	80
30	10	36	5	28
31	10	5	10	90
32	10	34	6	32
33	10	6	10	88
34	10	16	8	68
35	10	19	8	62
37	10	10	9	80
39	10	26	8	48

試験例4 パーキンソン病モデル [1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロ
ピリジン処置コモンマウスセット] における作用

パーキンソン病は黒質-線条体系ドパミン神経の変性・細胞死に基づく疾患である。霊長類においてはドパミン神経毒である1-メチル-4-フェニル

-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン（以後、MPTPと略す）を処置すると選択的な黒質－線条体系ドパミン神経の変性・脱落が起こり、無動・筋固縮等を示す。この MPTP 処置霊長類はパーキンソン病のモデルとして知られている〔プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユー・エス・エー (Proceedings of the National Academy of Science USA)、80巻、4546頁（1983年）〕。コモンマーモセットは真猿類に属し他の真猿類と同様にMPTPによりパーキンソン症状を示すことが知られている〔ニューロサイエンス・レター (Neuroscience Letter)、57巻、37頁（1985年）〕。

2～3歳齢の雌雄コモンマーモセット（体重300～375 g、日本クレア）を1群4匹用いて実験を行った。MPTP（RBI社製）を注射用生理食塩水（大塚製薬社製）に溶解し、2.0 mg/kgを1日1回、5日間コモンマーモセット皮下に投与した。投与後6週間以上経過し、慢性的なパーキンソン症状を示すに至った動物を試験に用いた。試験化合物は0.3 % Tween80、10 % しょ糖の水溶液で懸濁液として用いた。被験動物は試験化合物投与の1時間前に観察用ケージ（自発運動量測定装置付き）に入れ環境に慣らしておいた。試験化合物投与前に投与前の運動不全を得点付け、試験化合物投与後の運動不全得点と比較した。パーキンソン症状については30分毎に8時間、1方向性透視窓から観察し運動不全を得点付けた。自発運動量はコンピュータ制御された自動測定装置にて30分毎に12時間まで測定した。パーキンソン症状は下記に示す観察項目についてそれぞれの判断基準に基づき判定し合計した点数をその個体の得点とした。

以下の第6表に観察項目とスコアの関係を示す。

第6表

観察項目	スコア	0	1	2	3	4
注意		正常	減少	睡眠傾向		
観察行動			あり	減少	なし	
瞬き行動			正常	異常		
体勢		正常	体幹、尾または 手足の異常 (各1点)			全て 異常
平衡性		正常	不対称	静止不能	落下	
反応性		正常	減少	緩慢	無し	
発声		正常	減少	無し		
合計	0-17点					

効果の判定は1群4匹のパーキンソン症状得点の平均を試験化合物投与前後で比較し行った〔有意差検定：ウィルコクソンの順位和検定（Wilcoxon Rank Sum test）〕

評価の結果、化合物1、化合物2、化合物4、化合物5、化合物6および化合物9は、コモンマーモセットMPTP処置パーキンソン病モデルにおいて有効であることが示された。

以上、試験例2～4により、化合物(I)の抗パーキンソン病作用が示された。

試験例5 強制水泳法（不動時間の測定）

被験動物としては、ddY雄性マウス（体重21～26g、日本SLC）を1群10匹で使用した。予備飼育期間中は、室温 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ の動物室で飼育し、餌および水は自由に摂取させた。使用動物からは、あらかじめ自発性、筋緊張性、視認性等で異常反応を示す個体は除外した。試験化合物の投与に際しては、0.3% Tween80水溶液に懸濁して、試験開始1時間前に10mg/kgを経口投与した。陰性対照群には、0.3% Tween80水溶液のみを10mL/kg経口投与した。不動時間の測定はPorsoltの方法〔アルシーヴ・アンテルナスイヨル・ドウ・ファルマコディナミ・エ・ドウ・テラピ（Arch. int Pharmacodyn.）、229巻、327-336頁(1977年)〕に準じて行った。すなわち、透明アクリル製の円筒形水槽（直径10cm、高さ25cm）に、水温 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ の水を深さ9cmに張ってマウスを

6分間泳がせた。水槽中の入水直後のマウスは、水槽から逃れようと泳ぎ回るのが1～2分間経過するとその動きは徐々に減少する。不動時間の測定は、2分間放置して、その後の4分間（240秒）における逃避行動を示さなかった時間（不動時間：行動的絶望）を秒単位で計測することによって行った。日内リズムの影響を少なくするため、1群10匹をそれぞれ午前、午後の5匹ずつに分けて実験を行った。なお、不動時間測定は、2匹を同時に観察し、観察者には溶媒単独投与、試験化合物の投与量の区別はブラインドで行った。結果の統計解析については、溶媒単独投与対照群と各試験化合物投与群の多重比較検定を、Steel-test法を用いて行った。

結果を第7表に示す。

第7表

試験化合物	不動時間（秒）
0.5% MC（陰性対照）	176.6 ± 20.9
化合物4	8.5 ± 3.3 (p<0.01)
0.5% MC（陰性対照）	206.6 ± 8.2
化合物5	75.6 ± 18.5 (p<0.01)
0.5% MC（陰性対照）	181.6 ± 10.3
化合物6	31.3 ± 16.3 (p<0.01)

化合物4、化合物5および化合物6は10 mg/kg経口投与で、不動時間の有意な短縮作用を示した。

試験例5により、化合物（I）の抗うつ病作用が示された。

以上により、化合物（I）またはその薬理上許容される塩は、強力なアデノシンA_{2A}受容体拮抗作用を示し、化合物（I）を有効成分とする薬剤はアデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、老人性痴呆症、うつ病、脳梗塞または心筋梗塞等の虚血性疾患、糖尿病等）に有効であることが示唆された。さらに、*in vivo*の薬理評価において強力なカタレプシー緩解作用を示す点から、化合物（I）またはその薬理上許

容される塩は優れた薬効を示す化合物であることが示された。

化合物 (I) またはその薬理上許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物および人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物 (I) またはその薬理上許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理上許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路は、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内等の非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、注射剤等がある。

使用する製剤用担体としては、例えば白糖、ゼラチン、ラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、タルク、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、繊維素グルコール酸カルシウム、尿素、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン酸エステル、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、エタノール等があげられる。また、例えば各種の賦形剤、潤沢剤、結合剤、崩壊剤、等張化剤、乳化剤等を含有してもよい。

化合物 (I) およびその薬理上許容される塩を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常、成人 1 人あたり、1 回につき 1~100 mg の範囲で 1 日 1 回ないし数回経口または非経口投与されるか、または 1 日 1~24 時間の範囲で静脈内に持続投与される。しかしながら、これら投与量および投与回数に

関しては、前述の種々の条件により変動する。

発明を実施するための最良の形態

以下に、参考例および実施例により、本発明を詳細に説明する。

参考例および実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$) は、特に指示がない限りは270 MHzで測定されたものである。またプロトン核磁気共鳴スペクトルにおいて化合物および測定条件によっては交換性水素が明瞭には観測されないことがあり、塩酸塩の場合は四級窒素原子上の水素が観測される場合がある。なお、brは巾広いシグナルを意味する。

参考例1: N-(4-クロロ-2-メチルチオ[1,3]ピリミジン-6-イル)-N'-(2-フロイル)ヒドラジン (化合物A)

2-フロイルヒドラジド 65 g (515mmol) およびDBU 70 mL (510 mmol) をDMF 150 mLに溶解し、これに4,6-ジクロロ-2-メチルチオピリミジンのDMF 溶液 (50g, 256mmol / 100 mL) を、内温を45 °C以下に制御しながら室温でゆっくり滴下した。反応溶液を室温で約2 時間攪拌した後、氷水中にあげ、2 mol/L塩酸水溶液でpHを6~7に調整して、生成する固形物を濾取した。得られた固形物を有機溶媒 (クロロホルム/メタノール = 10/1) に溶解し、水洗した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をクロロホルムでトリチレーション (2回) して、標題化合物 (化合物A) 56.9 gを白色綿状結晶として得た (収率78%)。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6): 10.49 (brs, 1H), 9.78 (brs, 1H), 7.95 (dd, $J = 0.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J = 0.7, 3.3\text{Hz}$, 1H), 6.70 (dd, $J = 1.7, 3.3\text{Hz}$, 1H), 6.30 (brs, 1H), 2.50 (brs, 3H).

Mass (m/z): 284, 286 (EI^+)

IR (KBr): 3750, 1654, 1560, 1478 cm^{-1}

融点: 185 °C

参考例2: 7-クロロ-3-(フラン-2-イル)-5-メチルチオ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン (化合物B)

アルゴン雰囲気下、五酸化二リン (225 g, 1.58 mol) をキシレン 320 mLに懸濁させ、これにヘキサメチルジシロキサン 340 mL (256 g, 1.58 mol) を加え

90 °Cで約1時間半加熱した。内容物がほぼ溶解した後、化合物A 90 g (316 mmol)を加え、さらに160 °Cで2 時間加熱した。反応終了後、反応溶液の内温を5 °C以下に制御しながら氷水およびアンモニア水を加え、アルカリ性にしてからクロロホルムで抽出した。有機層から溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、標題化合物 (化合物B) 66.1 gを白色固体として得た (収率78%)。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.75 (dd, J = 0.7, 1.7Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 0.7, 3.3Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 1.7, 3.3Hz, 1H), 2.63 (s, 3H).

Mass (m/z) : 266, 268 (EI⁺)

IR (KBr) : 3040, 1592, 1512, 1464, 1301, 1081, 1009, 902, 897, 755 cm⁻¹

融点 : 122-124 °C

参考例3 : 7-クロロ-2-(フラン-2-イル)-5-メチルチオ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物C)

化合物B 2.7 g (10 mmol) をTHF 8.5 mL に溶解し、氷冷下DBU 1.5 mL (10 mmol)を加え、室温で約1 時間攪拌した。この間に反応溶液からは結晶が析出した。反応終了後、析出した固体をTHFで洗浄し、標題化合物 (化合物C) 2.1 gを白色固体として得た (収率81%)。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.65 (dd, J = 0.7, 1.7Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 0.7, 3.3Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 1.7, 3.3Hz, 1H), 2.78 (s, 3H).

Mass (m/z) : 266, 268 (EI⁺)

IR (KBr) : 3745, 1596, 1508, 1452 cm⁻¹

融点 : 230 °C

参考例4 : [7-クロロ-2-(フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イル](3,4-ジメトキシベンジル)アミン (化合物D)

化合物B 50.0 g (187.5mmol) をTHF 600 mL に溶解し、これにDBU 42 mL (280 mmol) を加え、室温で約30分間攪拌した。反応溶液に3,4-ジメトキシベンジルアミン 94g (563 mmol) を加え、60 °Cで約2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、残渣をクロロホルムで希釈してから水洗し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣を、酢酸エチルで

トリチレーションし、標題化合物（化合物D）53.2 gを白色固体として得た（収率74%）。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.60 (dd, $J = 0.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J = 0.7, 3.3\text{Hz}$, 1H), 6.94-6.98 (m, 3H), 6.85 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 6.61 (brs, 1H), 6.58 (dd, $J = 1.7, 3.3\text{Hz}$, 1H), 4.74 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

Mass (m/z) : 385, 387 (EI^+)

IR (KBr) : 2359, 1630, 1616, 1585, 1515 cm^{-1}

融点 : 193 $^{\circ}\text{C}$

参考例5 : 7-クロロ-2-(フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン（化合物E）

化合物D 50.0 g (130 mmol) をトリフルオロ酢酸 260 mL に溶解し、これにトリフルオロメタンスルホン酸 50 g (333 mmol) およびアニソール 42 mL (390 mmol)を加え、室温で約2時間攪拌した。反応終了後、トリフルオロ酢酸を減圧留去し、残渣を氷水中に注ぎ2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性に調整した。析出した固体をヘキサンで洗浄した後、クロロホルムでリソラリーして、標題化合物（化合物E）25.6 g を白色固体として得た（収率83%）。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.64 (dd, $J = 0.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.25 (dd, $J = 0.7, 3.3\text{Hz}$, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.60 (dd, $J = 1.7, 3.3\text{Hz}$, 1H), 6.30 (brs, 2H).

Mass (m/z) : 235, 237 (EI^+)

IR (KBr) : 3104, 3070, 1666, 1592, 1552, 933 cm^{-1}

融点 : >270 $^{\circ}\text{C}$

参考例6 : 7-クロロ-2-(3-フルオロフェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン（化合物F）

参考例1~5の方法に準じ、2-フロイルヒドラジドの代わりに3-フルオロベンゾイルヒドラジドを用いて、化合物Fを得た（収率8.6%）。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 8.34 (brs, 2H), 8.03 (dt, $J = 7.9, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.90 (ddd, $J = 1.3, 2.6, 9.9\text{Hz}$, 1H), 7.62 (dt, $J = 5.6, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.40 (ddt, $J = 1.3, 2.6, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.09 (s, 1H).

IR (KBr) : 3446, 1670, 1604, 1597, 1560, 1551, 1471 cm^{-1}

融点：275-276 °C

参考例7： 1-[5-アミノ-2-(フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル]ピペリジン-4-オン(化合物G)

参考例5で得られる化合物E 5.00 g (21.2 mmol) をDMSO 60 mLに溶解し、1,4-ジオキサー-8-アザスピロ[4.5]デカン 10.6 g (74.2 mmol) を加え、140 °Cで約2時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水、酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣にアセトン 100 mLおよび2 mol/L 塩酸 100 mLを加えて60 °Cで約2 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を飽和重曹水で中和し、クロロホルムで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣を酢酸エチル/ヘキサン混合溶媒で再結晶して、標題化合物 (化合物G) 4.09 g を白色粉末として得た (収率65%)。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.60 (dd, J = 0.7, 1.7Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 0.7, 3.3Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 1.7, 3.3Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.70 (brs, 2H), 3.92 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 2.55 (t, J = 5.9 Hz, 4H).

Mass (m/z) : 235, 237 (EI⁺)

実施例1： 2-(フラン-2-イル)-7-(8aS-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物1)

参考例5で得られる化合物E 500 mg (2.12 mmol) をDMSO 10 mLに溶解し、炭酸カリウム 880 mg (6.37 mmol)、8aS-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン802 mg (6.36 mmol) を加え、140 °Cで約2 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水、酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3%メタノール-クロロホルム) で精製した後、エタノール/酢酸エチル混合溶媒で再結晶して、標題化合物 (化合物1) 360 mg を白色粉末として得た (収率35%)。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.61 (brs, 2H), 4.38

(d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.18-3.09 (m, 3H), 2.68 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.34-1.48 (m, 7H).

Mass (m/z) : 325 (EI⁺)

IR (KBr) : 3184, 2800, 1662, 1643, 1597, 1442, 1438, 1338, 1224, 1092 cm^{-1}

融点 : 262 °C

元素分析 : $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O} \cdot 0.1 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C = 58.74, H = 5.91, N = 29.97

実測値 (%) : C = 58.67, H = 5.99, N = 30.05

実施例2 : 2-[5-アミノ-2-(フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル]-7R,8aS-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-7-オール (化合物2)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物2) を得た。

収率 : 24% (エタノール/酢酸エチルで再結晶 ; 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, DMSO-d_6) : 7.86 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.58 (brs, 2H), 7.07 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.80 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.16-4.26 (m, 2H), 3.27-3.37 (m, 1H), 2.96 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.84 (dt, $J = 3.3, 12.2$ Hz, 1H), 2.42-2.54 (m, 1H), 2.13-2.24 (m, 2H), 1.97 (dd, $J = 5.6, 9.2$ Hz, 1H), 1.61-1.66 (m, 2H).

Mass (m/z) : 341 (EI⁺)

IR (KBr) : 3282, 3136, 2804, 1606, 1572, 1512, 1441, 1375, 1338, 1246, 1169 cm^{-1}

融点 : 271-272 °C

元素分析 : $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2$ として

計算値 (%) : C = 56.29, H = 5.61, N = 28.72

実測値 (%) : C = 56.10, H = 5.62, N = 28.37

実施例3 : 2-[5-アミノ-2-(フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル]-7S,8aS-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-7-

オール (化合物3)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物3) を得た。

収率 : 30% (エタノールで再結晶 ; 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 7.86 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.59 (brs, 2H), 7.06 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.78 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.34-4.45 (m, 1H), 4.13-4.28 (m, 2H), 3.32 (brs, 1H), 3.01-2.85 (m, 3H), 2.61 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.23-1.33 (m, 4H).

Mass (m/z) : 341 (EI^+)

IR (KBr) : 3323, 1660, 1612, 1597, 1560, 1508, 1456, 1396, 1166, 1072 cm^{-1}

融点 : 261 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 : $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C = 55.71, H = 5.67, N = 28.42

実測値 (%) : C = 55.96, H = 5.79, N = 28.22

実施例4 : 2-(フラン-2-イル)-7-(7R,8aS-7-メトキシオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物4)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物4) を得た。

収率 : 37% (酢酸エチル/イソプロピルエーテルで再結晶 ; 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.74 (brs, 2H), 4.37 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 5.9, 12.5$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 6.6, 9.2$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.61 (dd, $J = 10.6, 12.5$ Hz, 1H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.20 (dd, $J = 5.3, 9.2$ Hz, 1H), 1.92 (dd, $J = 5.9, 13.2$ Hz, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H).

Mass (m/z) : 355 (EI^+)

IR (KBr) : 3160, 2940, 2827, 1658, 1644, 1560, 1458, 1388, 1381, 1242, 1198, 1111 cm^{-1}

融点：179 °C

元素分析：C₁₇H₂₁N₇O₂ として

計算値 (%) : C = 57.45, H = 5.96, N = 27.59

実測値 (%) : C = 57.11, H = 6.07, N = 27.32

実施例5： 2-(フラン-2-イル)-7-(9aRS-オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物5)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物5) を得た。

収率：46%(酢酸エチルで再結晶；白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.77 (brs, 2H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.07 (dt, J = 3.3, 12.5 Hz, 1H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.64 (dd, J = 1.0, 10.6 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 3.3, 11.9 Hz, 1H), 2.12-1.57 (m, 5H), 1.37-1.23 (m, 1H).

Mass (m/z) : 339 (EI⁺)

IR (KBr) : 3142, 2935, 1657, 1597, 1506, 1458, 1433, 1338, 1217, 1140 cm⁻¹

融点：219 °C

元素分析：C₁₇H₂₁N₇O · 0.2H₂O として

計算値 (%) : C = 59.53, H = 6.29, N = 28.58

実測値 (%) : C = 59.59, H = 6.28, N = 28.42

実施例6： 2-(フラン-2-イル)-7-(9aR-オクタヒドロピラジノ[2,1-c]1,4-オキサジン-8-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物6)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物6) を得た。

収率：39%(エタノール/酢酸エチルで再結晶；白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.74 (brs, 2H),

4.15-4.05 (m, 2H), 3.68-3.91 (m, 3H), 3.32 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.07 (dt, $J = 3.0, 12.5$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.26-2.61 (m, 4H).

Mass (m/z) : 342 (EI⁺)

IR (KBr) : 3156, 2843, 2333, 1666, 1647, 1603, 1446, 1231, 1196, 1124, 1067 cm^{-1}

融点 : 224-225 °C

元素分析 : $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C = 56.00, H = 5.64, N = 28.57

実測値 (%) : C = 56.19, H = 5.63, N = 28.21

実施例7 : 2-(3-フルオロフェニル)-7-(7R,8aS-7-メトキシオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物7)

実施例1の方法に準じ、参考例6で得られる化合物Fと対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物7) を得た。

収率 : 19% (アセトンで再結晶 ; 白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 8.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 2.0, 7.9, 8.2$ Hz, 1H), 7.15 (ddd, $J = 2.3, 8.2, 8.6$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.63 (brs, 2H), 4.38 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 5.9, 12.2$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 6.9, 9.6$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.61 (dd, $J = 10.6, 11.5$ Hz, 1H), 2.45-2.31 (m, 2H), 2.20 (dd, $J = 5.6, 9.6$ Hz, 1H), 1.91 (dd, $J = 5.6, 11.5$ Hz, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H).

Mass (m/z) : 384 (ES⁺)

IR (KBr) : 2931, 2816, 1653, 1608, 1558, 1508, 1435, 1236, 1169, 1103 cm^{-1}

融点 : 190-191 °C

元素分析 : $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C = 59.24, H = 5.80, N = 25.45

実測値 (%) : C = 59.27, H = 5.99, N = 25.25

実施例8： 2-(3-フルオロフェニル)-7-(9aRS-オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物8)

実施例1の方法に準じ、化合物Fと対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物8) を得た。

収率：19% (アセトンで再結晶；白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 8.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 2.0, 7.9, 8.2$ Hz, 1H), 7.15 (ddd, $J = 2.3, 8.2, 8.6$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.63 (brs, 2H), 4.38 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 5.9, 12.2$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 6.9, 9.6$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.61 (dd, $J = 10.6, 11.5$ Hz, 1H), 2.45-2.31 (m, 2H), 2.20 (dd, $J = 5.6, 9.6$ Hz, 1H), 1.91 (dd, $J = 5.6, 11.5$ Hz, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H).

Mass (m/z) : 384 (ES^+)

IR (KBr) : 2931, 2816, 1653, 1608, 1558, 1508, 1435, 1236, 1169, 1103 cm^{-1}

融点：190-191 $^{\circ}\text{C}$

元素分析： $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C = 59.24, H = 5.80, N = 25.45

実測値 (%) : C = 59.27, H = 5.99, N = 25.25

実施例9： 2-(3-フルオロフェニル)-7-(9aR-オクタヒドロピラジノ[2,1-c]1,4-オキサジン-8-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物9)

実施例1の方法に準じ、化合物Fと対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物9) を得た。

収率：23% (アセトンで再結晶；白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 8.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 2.0, 7.9, 8.2$ Hz, 1H), 7.14 (ddd, $J = 2.3, 8.2, 8.6$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.70 (brs, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 3.91-3.68 (m, 3H), 3.32 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.07 (dt, $J = 3.0, 12.5$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H),

2.72 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.61-2.26 (m, 4H).

Mass (m/z) : 370 (ES⁺)

IR (KBr) : 3142, 2871, 2365, 1670, 1605, 1560, 1508, 1458, 1410, 1227, 1113 cm⁻¹

融点 : 232-233 °C

元素分析 : C₁₈H₂₀FN₇O として

計算値 (%) : C = 58.53, H = 5.46, N = 26.54

実測値 (%) : C = 58.57, H = 5.55, N = 26.48

実施例10 : 1-[5-アミノ-(2-フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル]-4-ベンジルピペリジン-4-オール (化合物10)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物10) を得た。

収率 : 42% (酢酸エチル/ヘキサンで再結晶 ; 白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.14-7.37 (m, 6H), 6.55 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.60 (brs, 2H), 4.00-4.07 (m, 2H), 3.21-3.32 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.57-1.78 (m, 4H), 1.32 (s, 1H).

Mass (m/z) : 390 (EI⁺)

IR (KBr) : 3142, 1682, 1653, 1608, 1558, 1497, 1446, 1417, 1369, 1240, 1182 cm⁻¹

融点 : 240-241 °C

元素分析 : C₂₁H₂₂N₆O₂ として

計算値 (%) : C = 64.60, H = 5.68, N = 21.52

実測値 (%) : C = 64.72, H = 5.69, N = 21.64

実施例11 : 1-[5-アミノ-2-(フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール (化合物11)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物11) を得た。

収率 : 41% (エタノール/トルエンで再結晶 ; うす茶色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.44-7.16 (m, 5H), 6.55 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.62 (brs, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 3.50-3.34 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H).

Mass (m/z) : 410, 412 (EI^+)

IR (KBr) : 3229, 2862, 1622, 1597, 1545, 1448, 1381, 1211, 1009 cm^{-1}

融点 : 258 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 : $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_2 \cdot 0.5$ トルエンとして

計算値 (%) : C = 61.77, H = 5.07, N = 18.39

実測値 (%) : C = 61.84, H = 5.09, N = 18.39

実施例12 : 7-[4-(4-クロロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-イル]-2-(フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物12)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物12) を得た。

収率 : 46% (エタノールで再結晶 ; 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.33 (s, 4H), 7.16 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.76 (brs, 2H), 4.13 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 3.30 (dt, $J = 2.6, 12.9$ Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.12-1.84 (m, 4H).

Mass (m/z) : 425, 427 (ES^+)

IR (KBr) : 3340, 3145, 2942, 1647, 1616, 1558, 1508, 1446, 1417, 1387, 1336, 1234, 1120, 1072, 1008 cm^{-1}

融点 : 210-211 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 : $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_2$ として

計算値 (%) : C = 59.36, H = 4.98, N = 19.78

実測値 (%) : C = 59.22, H = 5.15, N = 19.72

実施例13 : 1-[5-アミノ-2-(フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボニトリル (化合物13)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物（化合物13）を得た。

収率：20%（酢酸エチルで再結晶；うす茶色粉末）

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.60 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.51-7.32 (m, 5H), 7.17 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.70 (brs, 2H), 4.46 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.36 (dt, $J = 2.3, 13.9$ Hz, 2H), 2.24-2.07 (m, 4H).

Mass (m/z) : 385 (EI^+)

IR (KBr) : 3324, 3172, 2770, 2234, 1660, 1610, 1558, 1446, 1415, 1218, 1186 cm^{-1}

融点：224-225 $^{\circ}\text{C}$

元素分析： $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O} \cdot 0.3\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ として

計算値 (%) : C = 64.74, H = 5.24, N = 23.80

実測値 (%) : C = 64.40, H = 5.41, N = 23.81

実施例14： 1- $\{1-[5\text{-アミノ}-2\text{-}(\text{フラン}-2\text{-イル})[1,2,4]\text{トリアゾロ}[1,5\text{-c}]\text{ピリミジン}-7\text{-イル}]-4\text{-ヒドロキシピペリジン}-4\text{-イル}\}$ プロパン-2-オン（化合物14）

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物（化合物14）を得た。

収率：5%（クロマト精製；黄色粉末）

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.69 (brs, 2H), 4.00 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.35 (dt, $J = 2.3, 12.9$ Hz, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.80 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.53 (dt, $J = 4.3, 13.2$ Hz, 2H).

Mass (m/z) : 356 (EI^+)

IR (KBr) : 3324, 2919, 2857, 1713, 1651, 1614, 1558, 1450, 1417, 1232, 1124 cm^{-1}

融点：190-194 $^{\circ}\text{C}$

実施例15： 2- $\{1-[5\text{-アミノ}-2\text{-}(\text{フラン}-2\text{-イル})[1,2,4]\text{トリアゾロ}[1,5$

—c]ピリミジン—7—イル]ピペリジン—4—イルアミノ}エタノール (化合物15)

参考例7で得られる化合物G 800 mg (2.68 mmol)をジクロロメタン10 mLおよび酢酸1.0 mLに溶解し、これにエタノールアミン 0.24 mL (4.03 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (4.03 mmol)を加え、室温で約2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和重曹水を加え、クロロホルムを用いて抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (5%メタノール—クロロホルム)で精製した後、エタノール/水で再結晶して、標題化合物 (化合物15) 390 mgをうす茶色粒状晶として得た(収率42%)。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 7.86 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.55 (brs, 2H), 7.05 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.42-4.48 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.95 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.62 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.61 (brs, 1H), 1.29-1.15 (m, 2H).

Mass (m/z) : 343 (EI^+)

IR (KBr) : 3286, 2929, 1651, 1610, 1442, 1417, 1218, 1124 cm^{-1}

融点 : 207 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 : $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$ として

計算値 (%) : C = 55.96, H = 6.16, N = 28.55

実測値 (%) : C = 56.20, H = 6.44, N = 28.52

実施例16 : 2-(フラン—2—イル)—7-[4-(2-メトキシエチルアミノ)ピペリジン—1—イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン—5—イルアミン (化合物16)

実施例15の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物16) を得た。

収率 : 14% (酢酸エチルで再結晶 ; 黄色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.65 (brs, 2H), 4.20

(d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.85 (dt, $J = 3.0$, 10.6 Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.69-2.60 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.48-1.25 (m, 2H).

Mass (m/z): 357(EI⁺)

IR (KBr): 3108, 1670, 1610, 1560, 1514, 1446, 1417, 1224, 1113 cm^{-1}

融点: 140 °C

実施例17: 7-(4-シクロプロピルアミノピペリジン-1-イル)-2-(フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物17)

実施例15の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物17) を得た。

収率: 18% (エタノール/ヘキサンで再結晶; 茶色粒状晶)

¹H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.58 (dd, $J = 0.7$, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 0.7$, 3.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.7$, 3.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.61 (brs, 2H), 4.20 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.98 (dt, $J = 2.6$, 11.9 Hz, 2H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.46-1.26 (m, 2H).

Mass (m/z): 339 (EI⁺)

IR (KBr): 3414, 3299, 3091, 3080, 1659, 1643, 1604, 1541, 1441, 1219, 1126 cm^{-1}

融点: 195 °C

実施例18: 2-(フラン-2-イル)-7-(4-フェニルアミノピペリジン-1-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物18)

実施例15の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物18) を得た。

収率: 54% (エタノール/ヘキサンで再結晶; 白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.58 (dd, $J = 0.7$, 1.7 Hz, 1H), 7.27-7.14 (m, 3H), 6.74-6.55 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 5.62 (brs, 2H), 4.24 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H), 3.60-3.46 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.53-1.44 (m, 2H).

Mass (m/z): 375 (EI⁺)

IR (KBr) : 3151, 1666, 1605, 1556, 1506, 1446, 1410, 1377, 1221, 1184, 1139, 1017 cm^{-1}

融点 : 202-203 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 : $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O} \cdot 0.5\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ として

計算値 (%) : C = 63.30, H = 6.07, N = 24.60

実測値 (%) : C = 63.11, H = 6.21, N = 24.78

実施例19 : 7-(4-ベンジルアミノピペリジン-1-イル)-2-(フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物19)

実施例15の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物19) を得た。

収率 : 39% (酢酸エチル/ヘキサンで再結晶 ; うす黄色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 5H), 7.14 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.61 (brs, 2H), 4.22-4.14 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.98 (dt, $J = 2.6, 13.5$ Hz, 2H), 2.75-2.84 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.96-1.37 (m, 3H).

Mass (m/z) : 389 (EI^+)

IR (KBr) : 3437, 3200, 3115, 1655, 1609, 1558, 1508, 1456, 1415, 1225 cm^{-1}

融点 : 197 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 : $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ として

計算値 (%) : C = 64.76, H = 5.95, N = 25.18

実測値 (%) : C = 64.77, H = 6.12, N = 25.42

実施例20 : 2-(フラン-2-イル)-7-(4-フェネチルアミノピペリジン-1-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物20)

実施例15の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物20) を得た。

収率 : 16% (クロマト精製 ; 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 5H), 7.14 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H),

5.59 (brs, 2H), 4.22-4.13 (m, 2H), 2.99-2.72 (m, 7H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.36-1.28 (m, 2H).

Mass (m/z) : 403 (EI⁺)

IR (KBr) : 3145, 2945, 2860, 2674, 1676, 1647, 1562, 1456, 1448, 1223 cm⁻¹

融点 : 158-159 °C

実施例21 : 2-(フラン-2-イル)-7-[4-(3-フェニルプロピルアミノ)ピペリジン-1-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物21)

実施例15の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物21) を得た。

収率 : 75% (酢酸エチルで再結晶 ; 白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 9.13 (brs, 2H), 7.98 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.96 (brs, 2H), 7.35-7.16 (m, 5H), 6.75 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.40-4.51 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.13-1.91 (m, 4H), 1.63-1.51 (m, 2H).

Mass (m/z) : 417 (EI⁺)

IR (KBr) : 3103, 2929, 2737, 1672, 1628, 1558, 1539, 1502, 1450, 1228 cm⁻¹

融点 : 270-273 °C

実施例22 : 7-[4-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-(フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物22)

実施例15の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物22) を得た。

収率 : 64% (エタノール/ヘキサンで再結晶 ; うす黄色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.89-6.80 (m, 3H), 6.56 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.63 (brs, 2H), 4.23-4.14 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 2H),

3.02-2.91 (m, 2H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.46-1.24 (m, 2H).

Mass (m/z) : 449 (EI⁺)

IR (KBr) : 3096, 2956, 2798, 2500, 1691, 1622, 1562, 1543, 1508, 1458, 1230 cm⁻¹

融点 : 170-171 °C

元素分析 : C₂₃H₂₇N₇O₃ · 0.2H₂O として

計算値 (%) : C = 60.97, H = 6.09, N = 21.64

実測値 (%) : C = 60.98, H = 6.00, N = 21.71

実施例23 : N-{1-[5-アミノ-2-(フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル]ピペリジン-4-イル}-N-ベンジルアセトアミド (化合物23)

実施例20で得られる化合物20を、塩化メチレン 1.0 mLおよびトリエチルアミン 0.05 mL (0.39 mmol) に溶解し、これに塩化アセチル 0.02 mL (0.31 mmol) を加えて室温で約1時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水および酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣を分取薄層クロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル混合溶媒で再結晶して、標題化合物 (化合物23) 50 mgを白色粉末として得た (収率45%)。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.35-7.14 (m, 6H), 6.55 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.58 (brs, 2H), 4.88-4.55 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.37-4.26 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.80-1.53 (m, 4H).

Mass (m/z) : 374 (EI⁺)

IR (KBr) : 3324, 3184, 2942, 2842, 2839, 1616, 1603, 1599, 1508, 1450, 1437, 1263, 1122, 1024 cm⁻¹

融点 : 132-135 °C

実施例24 : 7-([1,4']ビペリジン-1'-イル)-2-(フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン塩酸塩 (化合物24)

実施例15の方法に準じ、対応するアミンを用いて得た化合物24のフリー体を、

酢酸エチルに溶解し、これに塩化水素／酢酸エチル溶液を加えて析出する固体をメタノール／酢酸エチルで再結晶して、標題化合物（化合物24）を茶色粉末として得た（収率34%）。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 8.07 (brs, 3H), 7.36 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.58-4.50 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 2H), 2.97-2.83 (m, 3H), 2.25-2.18 (m, 2H), 1.99-1.60 (m, 9H).

Mass (m/z) : 367 (EI $^+$)

IR (KBr) : 3159, 2933, 2640, 2519, 1705, 1672, 1657, 1616, 1570, 1520, 1498 cm^{-1}

融点 : 228-230 $^{\circ}\text{C}$

実施例25 : 2-(フラン-2-イル)-7-[4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン（化合物25）

実施例15の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物（化合物25）を得た。

収率 : 53% (酢酸エチル／ヘキサンで再結晶 ; 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.59 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.59 (brs, 2H), 4.33-4.27 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.57 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 2.48-2.04 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H).

Mass (m/z) : 369 (EI $^+$)

IR (KBr) : 3144, 2956, 1670, 1610, 1560, 1446, 1371, 1336, 1228, 1119 cm^{-1}

融点 : >283 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

元素分析 : $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2$ として

計算値 (%) : C = 58.52, H = 6.28, N = 26.54

実測値 (%) : C = 58.52, H = 6.45, N = 26.71

実施例26 : 2-(フラン-2-イル)-7-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン（化合物26）

実施例15の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物（化合物26）を得た。

収率：32%（エタノール／ヘキサンで再結晶；白色粉末）

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.74 (brs, 2H), 4.30 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.63-2.28 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.61-1.48 (m, 2H).

Mass (m/z) : 382 (EI^+)

IR (KBr) : 3117, 2940, 2802, 1647, 1612, 1560, 1446, 1417, 1371, 1335, 1290, 1165 cm^{-1}

融点：252 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

元素分析： $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}$ として

計算値 (%) : C = 59.67, H = 6.85, N = 29.30

実測値 (%) : C = 59.64, H = 7.01, N = 29.63

実施例27： 1-[5-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール (化合物27)

実施例1の方法に準じ、化合物Fと対応するアミンを用いて、標題化合物（化合物27）を得た。

収率：65%（エタノールで再結晶；白色粉末）

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$) : 7.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.62-7.48 (m, 5H), 7.37-7.30 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H).

Mass (m/z) : 439, 441 (ES^+)

IR (KBr) : 3469, 3315, 3188, 1649, 1610, 1547, 1485, 1433, 1248, 1213 cm^{-1}

融点：239-240 $^{\circ}\text{C}$

元素分析： $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClFN}_6\text{O}$ として

計算値 (%) : C = 60.21, H = 4.59, N = 19.15

実測値 (%) : C = 60.19, H = 4.60, N = 18.93

実施例28 : 7-[4-(4-クロロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-イル]-2-(3-フルオロフェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物28)

実施例1の方法に準じ、化合物Fと対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物28) を得た。

収率 : 33% (エタノールで再結晶 ; 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 8.00 (dt, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.92 (ddd, $J = 1.3, 2.6, 9.9$ Hz, 1H), 7.41 (dt, $J = 5.6, 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (s, 4H), 7.13 (ddt, $J = 1.3, 2.6, 7.9$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.76 (brs, 2H), 4.13 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.30 (dt, $J = 2.3, 12.5$ Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.08 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.91 (dt, $J = 4.3, 12.9$ Hz, 2H).

Mass (m/z) : 453, 455 (FAB^+)

IR (KBr) : 3118, 2946, 1668, 1647, 1560, 1468, 1435, 1381, 1330, 1213, 1074 cm^{-1}

融点 : 210-212 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 : $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClFN}_6\text{O}$ として

計算値 (%) : C = 60.99, H = 4.90, N = 18.56

実測値 (%) : C = 61.12, H = 5.04, N = 18.68

実施例29 : 1-[5-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボニトリル (化合物29)

実施例1の方法に準じ、化合物Fと対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物29) を得た。

収率 : 56% (エタノールで再結晶 ; 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 8.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.50-7.31 (m, 6H), 7.14 (ddd, $J = 2.3, 8.2, 8.6$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.77 (brs, 2H), 4.40-4.48 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 2.23-2.02 (m, 4H).

Mass (m/z) : 414 (EI^+)

IR (KBr): 2862, 1657, 1606, 1560, 1508, 1437, 1387, 1239, 1215, 1186, 1122 cm^{-1}

融点: 222-223 $^{\circ}\text{C}$

実施例30: 2-(フラン-2-イル)-7-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物30)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物30) を得た。

収率: 57% (トルエン/ヘキサンで再結晶; 白色針状晶)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.32-7.18 (m, 4H), 7.15 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.65 (brs, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.84 (dd, $J = 5.6, 6.3$ Hz, 2H), 2.97 (dd, $J = 5.6, 6.3$ Hz, 2H).

Mass (m/z): 332 (EI^+)

IR (KBr): 3139, 1670, 1645, 1601, 1570, 1466, 1419, 1385, 1285, 1240 cm^{-1}

融点: 218-220 $^{\circ}\text{C}$

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$ として

計算値 (%): C = 65.05, H = 4.85, N = 25.29

実測値 (%): C = 65.33, H = 4.91, N = 25.81

実施例31: 2-(フラン-2-イル)-7-(5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物31)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物31) を得た。

収率: 81% (エーテルでトリチュレーション; 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H).

Mass (m/z) : 362 (EI⁺)

IR (KBr) : 1653, 1608, 1560, 1444 cm⁻¹

融点 : 213-215 °C

元素分析 : C₁₉H₁₈N₆O₂ · 0.2H₂O として

計算値 (%) : C = 62.35, H = 5.07, N = 22.96

実測値 (%) : C = 62.41, H = 5.18, N = 23.05

実施例32 : 2-(フラン-2-イル)-7-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物32)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物32) を得た。

収率 : 67% (エーテルでトリチュレーション ; 白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.6, 8.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.83 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.94 (t, J = 5.8 Hz, 2H).

Mass (m/z) : 362 (EI⁺)

IR (KBr) : 3361, 3145, 1656, 1610, 1560, 1506, 1448, 1225 cm⁻¹

融点 : 178-180 °C

元素分析 : C₁₉H₁₈N₆O₂ として

計算値 (%) : C = 62.97, H = 5.01, N = 23.19

実測値 (%) : C = 63.12, H = 5.27, N = 23.37

実施例33 : 2-(フラン-2-イル)-7-(7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物33)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物33) を得た。

収率 : 66% (アセトニトリルでトリチュレーション ; 白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.59 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 0.7,

3.3 Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.75-6.80 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.56 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.81 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H).

Mass (m/z): 362 (EI^+)

IR (KBr): 3402, 3151, 1659, 1610, 1450 cm^{-1}

融点: 166-168 °C

元素分析: $C_{19}H_{18}N_6O_3$ として

計算値 (%): C = 62.97, H = 5.01, N = 23.19

実測値 (%): C = 62.65, H = 5.06, N = 23.24

実施例34: 2-(フラン-2-イル)-7-(8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物34)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物34) を得た。

収率: 67% (アセトニトリルでトリチュレーション; 白色粉末)

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$): 7.59 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.88 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H).

Mass (m/z): 362 (EI^+)

IR (KBr): 3338, 1666, 1653, 1618, 1608, 1475 cm^{-1}

融点: 207-210 °C

実施例35: 7-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-2-(フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物35)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物35) を得た。

収率: 54% (エーテルでトリチュレーション; 白色粉末)

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$): 7.59 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 0.7,$

3.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.56 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H).

Mass (m/z) : 392 (EI⁺)

IR (KBr) : 1650, 1606, 1556, 1513, 1450, 1224 cm⁻¹

融点 : 159-161 °C

元素分析 : C₂₀H₂₀N₆O₃ · 0.5H₂O · 0.2(C₂H₅)₂Oとして

計算値 (%) : C = 61.22, H = 5.43, N = 20.02

実測値 (%) : C = 61.35, H = 5.44, N = 20.64

実施例36 : 7-(7-プロモ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-2-(フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物36)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物36) を得た。

収率 : 48% (クロロホルムで再結晶 ; 白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.63 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 3H), 7.06 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.82 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.91 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H).

Mass (m/z) : 411 (EI⁺)

IR (KBr) : 1662, 1653, 1604, 1558, 1446 cm⁻¹

融点 : 206-208 °C

元素分析 : C₁₈H₁₅BrN₆O として

計算値 (%) : C = 52.57, H = 3.68, N = 20.43

実測値 (%) : C = 52.29, H = 3.75, N = 20.12

実施例37 : 2-[5-アミノ-2-(フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボニトリル (化合物37)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物37) を得た。

収率：25% (酢酸エチルでトリチュレーション；白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.60 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.84 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H)

Mass (m/z) : 358 (EI^+)

IR (KBr) : 2227, 1652, 1606, 1558, 1512, 1448 cm^{-1}

融点 : 187-189 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 : $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C = 62.60, H = 4.37, N = 26.89

実測値 (%) : C = 62.71, H = 4.30, N = 26.53

実施例38 : 2-[5-アミノ-2-(フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-スルホンアミド (化合物38)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物38) を得た。

収率 : 24% (エタノールで再結晶；白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$) : 7.87 (s, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.07 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.87 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H).

Mass (m/z) : 412 (EI^+)

IR (KBr) : 3352, 1653, 1608, 1556, 1448, 1335, 1155 cm^{-1}

融点 : 181-183 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 : $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_3\text{S} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C = 49.72, H = 4.54, N = 22.55

実測値 (%) : C = 49.99, H = 4.30, N = 22.41

実施例39 : 2-(3-フルオロフェニル)-7-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物39)

実施例1の方法に準じ、化合物Fとテトラヒドロイソキノリンを用いて、標題化合物（化合物39）を得た。

収率：49%（エタノールで再結晶；白色粉末）

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 8.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 2.0, 7.9, 8.2$ Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 5H), 6.08 (s, 1H), 5.62 (brs, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.85 (dd, $J = 5.6, 6.3$ Hz, 2H), 2.97 (dd, $J = 5.6, 6.3$ Hz, 2H).

Mass (m/z): 361 (EI^+)

IR (KBr): 1653, 1610, 1558, 1484, 1420, 1211 cm^{-1}

融点：223-224 $^{\circ}\text{C}$

元素分析： $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_6$ として

計算値 (%) : C = 66.65, H = 4.75, N = 23.32

実測値 (%) : C = 66.17, H = 4.73, N = 23.15

実施例40： 2-(フラン-2-イル)-7-(7S,8aR-7-メトキシオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン（化合物40）

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物（化合物40）を得た。

収率：40%（酢酸エチルで再結晶；白色粉末）

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.59 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.63 (brs, 2H), 4.38 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 5.9, 12.5$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 6.6, 9.2$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.61 (dd, $J = 10.6, 12.5$ Hz, 1H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.20 (dd, $J = 5.3, 9.2$ Hz, 1H), 1.92 (dd, $J = 5.9, 13.2$ Hz, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H).

Mass (m/z): 355 (EI^+)

比旋光度 : $[\alpha]_{\text{D}} = +20.4^{\circ}$ (29 $^{\circ}\text{C}$ 、 c 1.15、 CH_3OH)

実施例41： 2-(フラン-2-イル)-7-(7S,8aS-7-メトキシオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-

イルアミン (化合物41)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物41) を得た。

収率 : 20% (酢酸エチルで再結晶 ; 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.64 (brs, 2H), 4.37 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.25-3.10 (m, 3H), 2.80 (dd, $J = 10.5, 11.9$ Hz, 1H), 2.41-1.95 (m, 4H), 1.59-1.53 (m, 1H).

Mass (m/z) : 355 (EI^+)

比旋光度 : $[\alpha]_D = -40.19^\circ$ (29°C , c 1.00, CH_3OH)

実施例42 : 2-(フラン-2-イル)-7-(7R,8aR-7-メトキシオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物42)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物42) を得た。

収率 : 41% (酢酸エチルで再結晶 ; 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.64 (brs, 2H), 4.37 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.25-3.10 (m, 3H), 2.80 (dd, $J = 10.5, 11.9$ Hz, 1H), 2.41-1.95 (m, 4H), 1.59-1.53 (m, 1H).

Mass (m/z) : 355 (EI^+)

比旋光度 : $[\alpha]_D = +41.1^\circ$ (29°C , c 1.05, CH_3OH)

実施例43 : (-)-2-(フラン-2-イル)-7-(オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物43)

実施例5で得られた化合物5を以下の条件で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) に付し、前流出成分を分取した。

カラム : DAICEL CHIRALPAK OD (2.0 cm I.D. x 25 cm 粒径 5 μ m)

移動相 : ヘキサン/2-プロパノール = 50/50 (v/v)

流速 : 20 mL/分

温度 : 室温

検出波長 : 280 nm

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.77 (brs, 2H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.07 (dt, $J = 3.3, 12.5$ Hz, 1H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.64 (dd, $J = 1.0, 10.6$ Hz, 1H), 2.26 (dt, $J = 3.3, 11.9$ Hz, 1H), 2.12-1.57 (m, 5H), 1.37-1.23 (m, 1H).

Mass (m/z) : 339 (EI^+)

比旋光度 : $[\alpha]_D = -22.8^\circ$ (29°C, c 0.200, CH_3OH)

実施例44 : (+)-2-(フラン-2-イル)-7-(オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物43)

実施例43と同条件にて、後流出成分を分取した。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.77 (brs, 2H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.07 (dt, $J = 3.3, 12.5$ Hz, 1H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.64 (dd, $J = 1.0, 10.6$ Hz, 1H), 2.26 (dt, $J = 3.3, 11.9$ Hz, 1H), 2.12-1.57 (m, 5H), 1.37-1.23 (m, 1H).

Mass (m/z) : 339 (EI^+)

比旋光度 : $[\alpha]_D = +23.2^\circ$ (29°C, c 0.200, CH_3OH)

実施例45 : (±)-7-(*cis*-デカヒドロイソキノリン-2-イル)-2-(フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物45)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物45) を得た。

収率 : 72% (エタノール/酢酸エチルで再結晶 ; 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.57 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 0.7,$

3.3 Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.56 (brs, 2H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.81 (dd, $J = 4.3, 13.2$ Hz, 1H), 3.27-3.13 (m, 2H), 1.91-1.73 (m, 4H), 1.61-1.25 (m, 8H).

Mass (m/z) : 339 (EI⁺)

元素分析 : $C_{18}H_{22}N_6O \cdot 0.2H_2O$ として

計算値 (%) : C = 63.21, H = 6.60, N = 24.57

実測値 (%) : C = 63.36, H = 6.41, N = 24.32

実施例46 : (±)-7-(*trans*-デカヒドロイソキノリン-2-イル)-2-(フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物46)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物46) を得た。

収率 : 44% (エタノール/酢酸エチルで再結晶 ; 白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.57 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.61 (brs, 2H), 4.29 (dd, $J = 2.0, 12.9$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 2.0, 12.9$ Hz, 1H), 2.81 (dt, $J = 2.3, 12.5$ Hz, 1H), 2.44 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 1.75-1.58 (m, 4H), 1.43-0.92 (m, 8H).

Mass (m/z) : 339 (EI⁺)

元素分析 : $C_{18}H_{22}N_6O \cdot 0.2H_2O$ として

計算値 (%) : C = 63.21, H = 6.60, N = 24.57

実測値 (%) : C = 63.26, H = 6.30, N = 24.51

実施例47 : 2-(フラン-2-イル)-7-(1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物47)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物47) を得た。

収率 : 16% (メタノール/酢酸エチルで再結晶 ; 白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 7.87 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.70 (brs, 2H), 7.07 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.72-6.63 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.01 (t, $J =$

3.0 Hz, 1H), 5.90-5.86 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.07-3.93 (m, 4H)

Mass (m/z) : 326 (EI⁺)

実施例48 : 2-(フラン-2-イル)-7-(1-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物48)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物48) を得た。

収率 : 46% (分取HPLCにて精製 ; 白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 7.87 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.72 (brs, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.97-3.93 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).

Mass (m/z) : 326 (EI⁺)

実施例49 : 2-(フラン-2-イル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物49)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物49) を得た。

収率 : 56% (分取HPLCにて精製 ; 白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 7.87 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (brs, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.15-4.02 (m, 4H).

Mass (m/z) : 323 (EI⁺)

実施例50 : 2-(フラン-2-イル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物50)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物50) を得た。

収率 : 46% (酢酸エチルで再結晶 ; 白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 7.96 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H),

7.78 (brs, 2H), 7.07 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.26-4.23 (m, 2H), 4.18-4.14 (m, 2H).

Mass (m/z) : 323 (EI⁺)

実施例51 : 2-(フラン-2-イル)-7-(3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物51)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物51) を得た。

収率 : 47% (分取HPLCにて精製 ; 白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 7.87 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.73 (brs, 2H), 7.08 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.98 (brs, 4H), 2.24 (s, 3H).

Mass (m/z) : 337 (EI⁺)

実施例52 : 2-(フラン-2-イル)-7-(3-ヒドロキシメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物52)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物52) を得た。

収率 : 32% (分取HPLCにて精製 ; 白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 7.88 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.73 (brs, 2H), 7.07 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.67 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.47-4.45 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 2H), 4.01-3.97 (m, 2H).

Mass (m/z) : 353 (EI⁺)

実施例53 : 2-(フラン-2-イル)-7-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物53)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物53) を得た。

収率：40% (酢酸エチルで再結晶；白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 7.86 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.73 (brs, 2H), 7.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.21-4.15 (m, 2H), 4.12-4.06 (m, 2H).

Mass (m/z) : 322 (EI^+)

実施例54： 2-(フラン-2-イル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3- d]ピリミジン-6-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5- c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物54)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物54) を得た。

収率：22% (酢酸エチルで再結晶；うす茶色粉末)

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 8.96 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.87 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.71 (brs, 2H), 7.07 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.99 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H).

Mass (m/z) : 335 (EI^+)

実施例55： 2-(フラン-2-イル)-7-(3RS,9aSR-3-メチルオクタヒドロピラジノ[2,1- c]1,4-オキサジン-8-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5- c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物55)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物55) を得た。

収率：65% (ヘキサン/酢酸エチルで再結晶；白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.90 (brs, 2H), 4.04-3.91 (m, 3H), 3.64 (dd, $J = 7.6, 11.6$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 4.0, 11.6$ Hz, 1H), 3.10 (dt, $J = 3.3, 12.5$ Hz, 1H), 2.83-2.68 (m, 2H), 2.64 (dd, $J = 3.0, 11.2$ Hz, 1H), 2.55-2.33 (m, 3H), 1.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Mass (m/z) : 356 (EI^+)

実施例56： (±)-2-(フラン-2-イル)-7-(オクタヒドロピラジノ[2,1-c]1,4-チアジン-8-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルアミン (化合物56)

実施例1の方法に準じ、対応するアミンを用いて、標題化合物 (化合物56) を得た。

収率：19% (メタノール/酢酸エチルで再結晶；白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 7.87 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.62 (brs, 2H), 7.07 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.16 (t, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.98-2.68 (m, 3H), 2.62-2.40 (m, 4H), 2.38-2.10 (m, 3H).

Mass (m/z) : 358 (EI^+)

製剤例1：錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

処方	化合物1	20.0 mg
	ラクトース	143.4 mg
	馬鈴薯デンプン	30.0 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6.0 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg
計		200 mg

製剤例2：カプセル剤

常法により、次の組成からなるカプセル剤を調製する。

処方	化合物14	20.0 mg
	アゼセル	99.5 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
計		120.0 mg

製剤例3：注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。

処方	化合物31	2.0 mg
	精製ダイズ油	200.0 mg

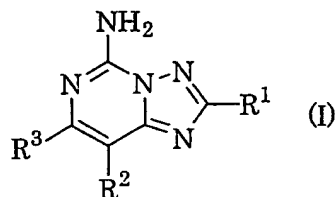
精製卵黄レシチン	24.0 mg
注射用グリセリン	50.0 mg
注射用蒸留水	<u>1.72 mg</u>
計	277.72 mg

産業上の利用可能性

本発明により、アデノシンA_{2A}受容体に対して拮抗作用を示し、アデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する疾患（例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、老人性痴呆症、うつ病、脳梗塞または心筋梗塞等の虚血性疾患、糖尿病等）に対する治療および／または予防に有用な[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体、またはその薬理上許容される塩が提供される。

請求の範囲

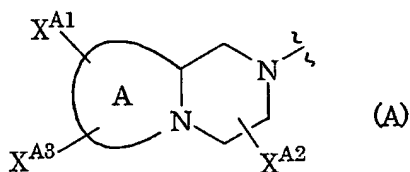
1. 式 (I)



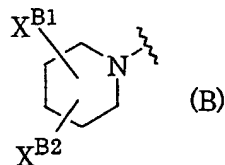
{式中、R¹は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R²は水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R³は式 (A)



[式中、環Aは環員数5～7の少なくとも窒素原子を一つ含む複素環を表し、XA¹、XA²およびXA³は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換のアロイルオキシ、ハロゲンまたはNR^{4A}R^{5A} (式中、R^{4A}およびR^{5A}は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換アロイルを表すか、R^{4A}とR^{5A}が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基を形成する)を表す]、式 (B)



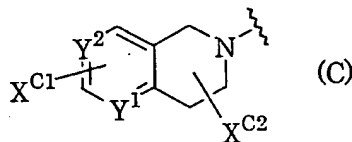
[式中、XB¹は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、

低級アルコキシ、アラルキルオキシ、アラルキル、 $\text{NR}^{4\text{B}}\text{R}^{5\text{B}}$ （式中、 $\text{R}^{4\text{B}}$ および $\text{R}^{5\text{B}}$ は、それぞれ前記 $\text{R}^{4\text{A}}$ および $\text{R}^{5\text{A}}$ と同義である）、ハロゲン、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、シアノまたは低級アルカノイルを表し、

XB^1 が水素原子の場合、 XB^2 は $\text{NR}^{4\text{B}2}\text{R}^{5\text{B}2}$ （式中、 $\text{R}^{4\text{B}2}$ および $\text{R}^{5\text{B}2}$ はそれぞれ前記 $\text{R}^{4\text{A}}$ および $\text{R}^{5\text{A}}$ と同義である）を表し、

XB^1 が水素原子以外の場合、 XB^2 は置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アラルキルオキシ、アラルキル、 $\text{NR}^{4\text{B}3}\text{R}^{5\text{B}3}$ （式中、 $\text{R}^{4\text{B}3}$ および $\text{R}^{5\text{B}3}$ はそれぞれ前記 $\text{R}^{4\text{A}}$ および $\text{R}^{5\text{A}}$ と同義である）、ハロゲン、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換の複素環基、シアノまたは低級アルカノイルを表すか、

同一の炭素原子上にある XB^1 と XB^2 が隣接する炭素原子と一緒になってカルボニル、飽和炭素環または脂環式複素環を形成するか、または隣接する炭素原子上にある XB^1 と XB^2 がそれぞれが隣接する炭素原子と一緒になって飽和炭素環または脂環式複素環を形成する] または式 (C)



[式中、 $\text{X}^{\text{C}1}$ および $\text{X}^{\text{C}2}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アラルキルオキシ、アラルキル、 $\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{5\text{C}}$ （式中、 $\text{R}^{4\text{C}}$ および $\text{R}^{5\text{C}}$ はそれぞれ前記 $\text{R}^{4\text{A}}$ および $\text{R}^{5\text{A}}$ と同義である）、ハロゲン、シアノまたはスルホンアミドを表し、 Y^1 および Y^2 は同一または異なって、 CH または窒素原子を表す] を表す} で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

2. R^2 が水素原子である請求の範囲1記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

3. R^1 が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求の範囲1または2記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

4. R^1 が2-フリルである請求の範囲1または2記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。
5. R^3 が式 (A) で表される基である請求の範囲1~4のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。
6. 環Aがピロリジン環、ピペリジン環、モルホリン環、チオモルホリン環、チアゾリジン環またはペルヒドロ-1,4-オキサゼピン環である請求の範囲5記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。
7. 環Aがピロリジン環、ピペリジン環またはモルホリン環である請求の範囲5記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。
8. 環Aがピラゾール環、ピロール環、イミダゾール環またはトリアゾール環である請求の範囲5記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。
9. X^{A1} 、 X^{A2} および X^{A3} が水素原子である請求の範囲5~8のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。
10. X^{A1} および X^{A2} が水素原子であり、 X^{A3} がヒドロキシ、低級アルコキシまたはヒドロキシメチルである請求の範囲5~8のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。
11. R^3 が式 (B) で表される基である請求の範囲1~4のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。
12. X^{B1} および X^{B2} の一方が置換もしくは非置換のアリールまたはアラキルであり、他方がヒドロキシ、シアノまたは低級アルコキシである請求の範囲11記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。
13. X^{B1} が水素原子である請求の範囲11記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。
14. X^{B1} と X^{B2} が隣接する炭素原子上にあり、かつ X^{B1} と X^{B2} がそれぞれが隣接する炭素原子と一緒にあって飽和炭素環を形成する請求の範囲11記載の

[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

15. 飽和炭素環がシクロヘキサン環である請求の範囲14記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

16. R^3 が式 (C) で表される基である請求の範囲1~4のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

17. Y^1 および Y^2 がCHである請求の範囲16記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

18. X^{C1} が水素原子、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノまたはスルホンアミドであり、 X^{C2} が水素原子である請求の範囲17記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

19. Y^1 および Y^2 が窒素原子である請求の範囲16記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

20. X^{C1} および X^{C2} が水素原子である請求の範囲19記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

21. 請求の範囲1~20のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を含む医薬。

22. 請求の範囲1~20のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を含むアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

23. 請求の範囲1~20のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を含むパーキンソン病の治療および/または予防剤。

24. 請求の範囲1~20のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を含むうつ病の治療および/または予防剤。

25. 請求の範囲1~20のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を含むアデノシン A_{2A} 受容体の機能亢進に由来する疾患の治療および/または予防剤。

26. 請求の範囲1~20のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することを特徴と

するアデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する疾患の治療および／または予防方法。

27. 請求の範囲1～20のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することを特徴とするパーキンソン病の治療および／または予防方法。

28. 請求の範囲1～20のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することを特徴とするうつ病の治療および／または予防方法。

29. アデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する疾患の治療および／または予防剤の製造のための請求の範囲1～20のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

30. パーキンソン病の治療および／または予防剤の製造のための請求の範囲1～20のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

31. うつ病の治療および／または予防剤の製造のための請求の範囲1～20のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01565

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D487/04, 519/00, A61K31/519, 31/5383, 31/5377, 31/542,
A61P3/10, 9/00, 9/10, 25/16, 25/24, 25/28, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D487/04, 519/00, A61K31/519, 31/5383, 31/5377, 31/542

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/42711 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 01 October, 1998 (01.10.98), Full text; all drawings & EP 976753 A	1-25, 29-31
X	WO 00/17201 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 30 March, 2000 (30.03.00), Full text & EP 1116722 A	1-25, 29-31

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 March, 2003 (10.03.03)

Date of mailing of the international search report
25 March, 2003 (25.03.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01565

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 26-28

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 26 to 28 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D487/04, 519/00, A61K31/519, 31/5383, 31/5377, 31/542, A61P3/10, 9/00, 9/10, 25/16, 25/24, 25/28, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D487/04, 519/00, A61K31/519, 31/5383, 31/5377, 31/542

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 98/42711 A (協和醗酵工業株式会社) 1998. 10. 01, 文献全体 & EP 976753 A	1-25, 29-31
X	WO 00/17201 A (協和醗酵工業株式会社) 2000. 03. 30, 文献全体 & EP 1116722 A	1-25, 29-31

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10. 03. 03

国際調査報告の発送日

25.03.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一



4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 26-28 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲26-28の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。